

Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Frozen-section diagnosis. J Dermatol 37: 2010

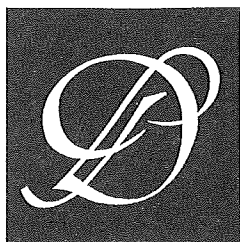
池澤善郎

○相原道子, 狩野葉子, 飯島正文, 池澤善郎, ほか: Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療方針-平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針 2009 の解説-. 日皮会誌, 119:2157-2163, 2009,10.

○繁平有稀, 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎ほか: ステロイド中止後に 2 回再燃した薬剤性過敏症症候群: 皮膚臨床, 51 : 1715-1718,2009.

[V]

研究成果の刊行物・別刷



◆特集／知っておきたい皮膚病の常識・非常識

薬疹の検査において DLST と内服試験はどこまで信頼できるか？

塩原哲夫*

Key words : 薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation tests ; DLST), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN), 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS), 制御性 T 細胞 (regulatory T cells ; Treg), 固定薬疹 (fixed drug eruption ; FDE)

Abstract 薬疹の検査法として最も広く行われているのが薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST) である。一方, 最も確実な検査法は内服試験である。これらの検査の信頼性を高めるための注意点について具体的に述べる。

理論上, 原因薬剤を投与すれば内服試験は全例陽性になるはずだが, 必ずしもそうならない場合もありうる。重症薬疹では内服試験は禁忌との考えもあるが, 二度と起こさないためにも入院のうえでの微量内服試験は有用と考える。

患者に負荷をかけないで済む DLST は極めて有用な検査であるが, その解釈に当たって注意が必要である。特にその施行時期が重要で, 臨床型に応じて陽性所見の得やすい時期が異なる。以上の点をよく理解して行えば, 両者とも極めて有用な検査法になりうる。

はじめに

振り返ってみて, 知らなかったからこそ, あんなに自信を持って診断出来たと思うことは少ない。今から思うと, 20 年ほど前の薬疹の診断は極めて単純明快であった。パッチテストや, 薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST), 内服テストなどが陽性になれば, なんの躊躇いもなく薬疹と診断できていたからである。薬疹におけるウイルスの関与といっても EB ウイルスによる伝染性単核球症 (IM) のときだけで, それさえ鑑別しておけば, これらの検査結果にウイルス感染が影響を与える可能性などは考慮に入れる必要もなかった。それらの検査をいつ行うかについても, ステロイドの内服中でなければよい程度にしか考えられていなかった。薬疹に興味を持っているのが一部の (筆者のような) 物好きだけだったせいも, 学会での discussion も重箱の隅をつつくようなやり取りに

終始していたように記憶している。そのような平穏な薬疹の世界に黒船のように出現したのが, 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) であった。DIHS におけるさまざまなヘルペスウイルスの再活性化と検査値異常, 複雑な臨床経過は, 薬疹かウイルス感染かという単純明快な区分が不可能な疾患があることを教えてくれた。

思い込みがもたらした確定診断

薬疹の診断の第一歩は, まず薬疹を疑うことから始まる。通常, 麻疹や伝染性紅斑と診断すれば, 皮疹の出現に薬剤の関与を考える人はほとんどいないはずである。その場合は, これらのウイルスの抗体価を測定し, 2 ポイントで有意な上昇が確認されれば診断は確定する。しかし, 実際には臨床症状と, 1 回の抗体価の測定だけで診断している場合がほとんどであろう。一方, 薬疹と考えれば, パッチテストや DLST などを行い, 陽性ならば薬疹と確定診断することになる。その場合, 発疹をきたす可能性のあるウイルスの抗体価も併せ

* Tetsuo SHIOHARA, 〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部皮膚科学教室, 教授

表 1. 麻疹患者の DLST 値の経時的変化

初診時内服していた薬剤を用いた DLST を、発症 5 日後と 2 週間後に行った。クラリスにおいて 5 日後のみ陽性となった。(SI : %)

	クラリス		ムコソルバン	
	5 日後	2 週後	5 日後	2 週後
31250×	116	64	98	81
6250×	150	142	162	103
1250×	159	128	142	133
250×	244	86	169	121
50×	241	149	142	97
コントロール	407 cpm	352 cpm	407 cpm	352 cpm
PHA	19250 cpm	14044 cpm	19250 cpm	14044 cpm

て調べる場合もあろうが、保険のことを考えればそれもせいぜい数種が限度であろう。

しかし、そのような先入観を捨てて、麻疹や伝染性紅斑の際に内服中の薬剤(あるいは全く内服したこともない薬剤)に対する DLST を行ってみると、実に驚くべき結果が得られる。つまり、麻疹の急性期ではしばしば内服中の薬剤に対する(内服していない薬剤に対してさえもときに) DLST が陽性になる(表 1)のである。同様の所見は伝染性紅斑の際にも認められる。どうしてこのような現象が起こるかについては後述するが、このような現象が起こりうることは意外に知られていない。この結果は、患者を最初に診た医師が薬疹を疑って検査するか、ウイルス性発疹を疑って検査するかにより、同じ病気に対して異なった診断が下されうることを示している。すなわち先に述べた DLST 陽性の麻疹症例も、初診時麻疹を疑わず薬疹を考え DLST のみを行えば、薬疹という診断がつくことになる。一方、薬疹の検査を行わずにウイルス抗体価のみを検査すれば、ウイルス性発疹という診断になってしまうであろう。薬疹とウイルス性発疹を“鑑別すべきもの”(あるいは“鑑別できるもの”)と考えてきた多くの人々は、このようにして必ず“薬疹かウイルス性発疹のどちらか”の診断をつけてきた(あるいはつけられずに中毒疹という曖昧な診断に逃れてきた)のである。そのため、一方のみの検査で“どちらか”に診断された症例のみのデータが積み重ねられてきたのである。DIHS の概念が広まった現在ですら、その傾向はまだ根強く残っており、多くの人

表 2. ウイルス性疾患と皮疹

1. 皮疹を伴うウイルス感染 麻疹, 風疹, 水痘, パルボ B 19
2. 皮疹を伴うこともあるウイルス感染 EB, サイトメガロ; HHV-6, HHV-7 Echo 3・6, Cox A10・16, Enterovirus 71
3. 皮疹を伴わないウイルス感染 インフルエンザ, ロタ, 肝炎 A・B・C

は薬剤とウイルスの両方が関与する病態は DIHS や伝染性単核球症に限られていると考えがちである。

表 2 は急性のウイルス感染症を皮疹の出現の割合により、3 つに分類したものである。ただし、100% 皮疹を発症すると考えられている麻疹ですら、皮疹を生じない場合もありうることは忘れてはならない。逆に、皮疹を生じないとされるインフルエンザですら、皮疹を生ずることもありうる。薬疹かウイルス感染かで最も問題になるのは、皮疹を生ずることもあるとされるウイルス感染の場合である。この代表が、伝染性単核球症の際のアンピシリン疹である。この場合、ウイルス感染の急性期においてのみ薬剤の投与により皮疹が誘発されるが、ウイルス感染から回復するとその薬剤を投与しても誘発されないことが知られている。つまり、この場合には、薬剤とウイルスの両者があいまって皮疹が生じると考えられている。

ウイルス感染が薬疹を起こしやすくする機序として、少なくとも 3 つの可能性が考えられている。1 つは、ウイルス感染に伴って起こってくるさまざまな免疫反応の活性化(e.g. 自然免疫担当細胞からのサイトカイン産生)が、薬剤特異的 T 細胞を非特異的に活性化させる可能性¹⁾である。2 つ目は、ウイルス感染に際して起こる regulatory T 細胞(Treg)の機能低下²⁾によるものである。一般に生体は、感染に際して免疫担当細胞を活性化させる必要がある。そのため、通常はその反応を抑制する働きをする Treg の機能を一時的に低下させる。このような Treg の一時的な機能低下は感染に対する効果的な免疫応答のためには都合がよいが、一方で薬剤特異的 T 細胞の活性化を引き起こしてしまう可能性がある。3 つ目はウイルス感染の際に増殖したウイルス特異的 T 細胞が薬

剤抗原と，“たまたま”交叉反応してしまう可能性³⁾である。実際、Pichlerらは、クローンレベルでEBウイルス特異的T細胞がペニシリン抗原に対して反応することを明らかにしている(論文投稿中)。実際の症例では、この3つの可能性がoverlapして生じていると考えられる。おそらく、実際にはほとんどの症例で皮疹の発症に両者が関与しており、薬剤の関与が大きいものが薬疹とみなされ、少ないものがウイルス性発疹症とみなされてきたのにすぎないのであろう。

内服テスト

内服テストは薬疹において原因薬剤を決める最も確実な方法と考えられている。しかし、重症薬疹の場合には、重篤な皮疹や臓器障害が誘発されかねないため禁忌との意見もある。そのような症例ほど次に使う薬剤が問題になることを考えれば、このような意見は一見人道的に聞こえるが、筆者には患者の将来の危険性を予測するという医師の本来の職務からの逃避のように思える。つまり、そのような重篤な症例ほど、あらゆる手段を用いて原因薬剤を確定しておく(あるいは逆に安全に使える代替薬剤を見つけておく)という努力が必要となる。

原因薬が正しく投与されていれば内服テストは100%陽性になる(はず)と考えられているが、必ずしもそうとはいえない。それは、前の項で述べたようにウイルス感染が基盤にあって発症している場合には、このような基盤の感染症がない状況では、薬剤特異的T細胞クローンの増大がある程度のサイズに達するまでには時間を要するため、単回の少量投与では誘発されない可能性が高いからである。しかし、このような点はあるにしても、内服テストが最も陽性率の高い検査法であることは間違いない。

内服テストが最も適応となるのは固定薬疹(FDE)⁴⁾である。特に、数個の典型的な皮疹のみを認める色素沈着型では、最もよい適応となる。この場合も、原因薬剤の内服テストは色素沈着を

強めてしまうおそれがあるので行うべきではない、という意見があるのも確かである。しかし、原因薬剤を確定しないままに摂取し続ければ、色素沈着はしだいに増悪していくことを考えれば、1回の誘発で原因が確定できる内服テストは積極的に行うべきであろう。FDEの場合の内服テストは、通常の使用量の1回分を内服する。内服後、早いものでは30分後~12時間くらいまでに色素沈着部に一致して発毒、灼熱感が生じる。ときには1回量では十分ではなく、繰り返し内服後に誘発される場合もある。FDEでは誘発された直後~数週間は、原因薬を内服しても誘発されない不応期となる場合がある。その場合には、皮疹が誘発されてから1か月は空けて内服テストを行ったほうがよい。全身に多発しているタイプや、色素沈着を伴わないnonpigmenting typeでは、しばしば発熱などの全身症状を伴うことがあるため、常用量の1/10量で誘発するほうがよい。

中毒性表皮壊死症(TEN)やStevens-Johnson症候群(SJS)の場合には、内服テストは入院のうえ慎重に行うべきである。しかも投与量も、1/1000~1/100程度の微量で行うべきである。この量で誘発されなかった場合には1/10量投与を行うが、この投与量では皮疹が誘発される可能性がかなり高いので、投与後は慎重に観察する必要がある。微量で誘発される場合には、体の一部にごく軽度の紅斑が出現する程度のことが多いので、これを見逃さぬようにしなければならない。内服後は全身をくまなく観察し皮疹の出現をチェックすることが大切である。

播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型やDIHSでは、その重症度に応じて1/100~1/10量を内服させることが多い。

蕁麻疹やアナフィラキシーショックのタイプでは、やはり重症度に応じて1/1000~1/100量で行うが、通常はその前に皮内テストやパッチテストを行う。このタイプは即時型の反応なので、内服後10分~1時間後に皮疹が誘発される場合が多い。

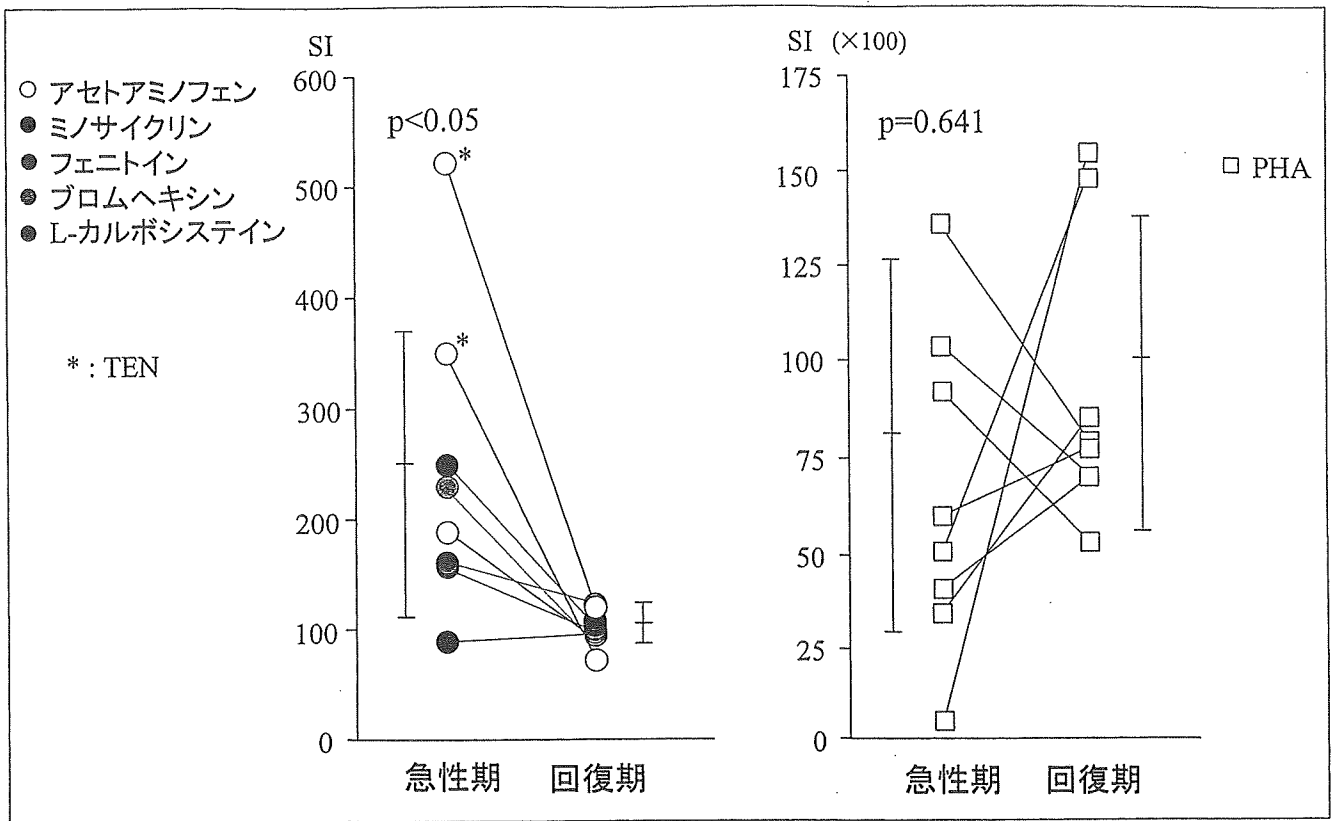


図 1. SJS/TEN の急性期と回復期の DLST(左)と PHA(右)に対する増殖反応(Kano Y et al : 文献 7 より)

DLST

最も広く行われているほとんど唯一の *in vitro* の検査法⁵⁾である。この方法の原理については他に詳しく述べたので、それを参照していただきたい⁶⁾。DLST の結果は、リンパ球が原因薬剤に反応して増殖する程度を、stimulation index (S.I.) として表す。欧米では lymphocyte transformation test (LTT) と呼ばれ、S.I. は薬剤添加群の増殖 (cpm) と非添加群の増殖 (cpm) の比で表しているのに対し、我が国ではこれに 100 を掛けて % 表示で表している。陽性値は LTT が 2~3 以上としているのに対し、我が国では 180% としている。このように若干異なる結果となっている原因は、欧米では培養液に入れる血清はプールした AB 血清を使用しているのに対し、我が国ではリンパ球摂取の際に得られた個々の自己血漿を 5~20% の割合で添加して使用している点である。このため我が国のほうが若干バックグラウンドが低く、特異性が高くなっているように思われる。

通常、DLST は薬剤を溶解した原液を超音波処理し、それを培養液に 50 倍希釈になるように添

加していき、以後さらに 5 倍ずつ段階希釈していく (250 倍、1250 倍のように)。多くの場合、陽性は最も薬剤濃度の高いところ、すなわち 50 倍希釈のところでも得られるが、ミノサイクリンや免疫抑制作用のある薬剤では低濃度 (例えば 6250 倍以上) で陽性になりやすい。いずれの希釈においても、S.I. 値が 180% を超えれば陽性と判定される。しかし、必ずしも 180% で確実に陽性、陰性が分かれるわけではない。原因薬剤を添加していないコントロール値が 1000 cpm 以上の場合、S.I. 値が 160% 程度でも陽性とみなせる。逆にコントロール値が 100 cpm 以下の場合には、リンパ球が非特異的に傷害を受けている可能性があるため、たとえ 180% 以上あっても原因薬と断定しづらい⁶⁾

DLST の判定においても一つ注意しなければならないのは、単球から産生されるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) の関与である。 PGE_2 は T 細胞の抗原特異的増殖を抑制するため、単球の混入率が 25% 以上あると、 PGE_2 産生を抑制する薬剤 (例えば NSAID) を添加した群では T 細胞は増殖反応を起こし、見かけ上陽性になってしまう。そ

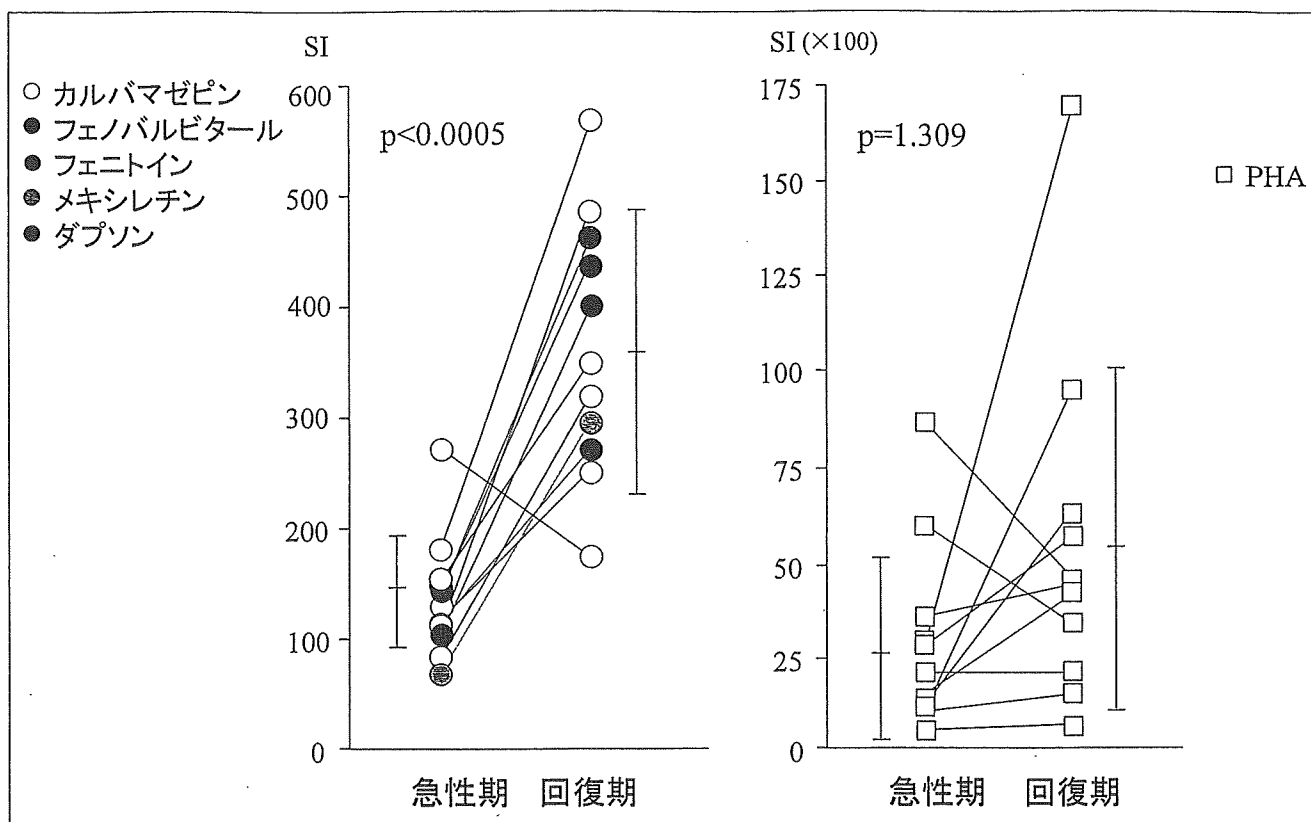


図 2. DIHS の急性期と回復期の DLST と PHA に対する増殖反応(Kano Y et al : 文献 7 より)

のため NSAID で陽性となった場合には、単球の混入率が低いことを確認しておく必要がある⁵⁾。

DLST の施行時期に関しては、これまでほとんど検討されてこなかったが、この点に関し我々は DIHS, TEN/SJS, 通常の播種状紅斑丘疹型, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) などの臨床型において検討を行った。結果は、DIHS, AGEP を除き、他の多くの臨床型では発症 1 週間以内に最も陽性になりやすく、時間が経過するほど陰性になっていくことが分かった(図 1)⁷⁾。それに対し、DIHS では発症 2 週間以内はほとんどの例で陰性になるのに対し、2 か月以上過ぎると全例強陽性になることが分かった⁷⁾(図 2)。それに対し AGEP は両者の中間のパターンを示した。我々はこの結果に基づき、DIHS では急性期にエフェクター T 細胞の活性化を抑制する regulatory T 細胞(Treg)が増加しているに違いないと予測した。結果は正にそのとおりで、DIHS の急性期には Treg が増加しているために、DLST は必ず陰性になることが明らかになった⁸⁾。

従来、ステロイドの投与は DLST の結果に影響

を及ぼすと考えられてきたが、我々の解析結果は DIHS, SJS/TEN とともにステロイドの投与は cpm を全体的に低下させるものの、コントロールと薬剤添加群の比で表す S.I. にはほとんど影響を与えない⁷⁾ことが分かった。薬疹が消退して 1 年以上経過すると、ほとんどの臨床型の薬疹では DLST が陰性となるが、DIHS だけは強陽性となる。原因薬剤を全く投与していないにもかかわらず、このような強陽性が続くのは、原因薬剤により刺激を受けていなくても、薬剤特異的 T 細胞はその他の刺激により絶えず活性化され続けていることを示している。おそらく、このような T 細胞は潜伏感染しているヘルペスウイルスにより繰り返し刺激を受けているため、薬剤抗原刺激がなくともある程度の頻度が維持されるのではないかと考えている。

おわりに

本稿で述べた薬疹の診断法は、いずれも決して新しい方法ではない。あえて言えば、方法自体は 30 年前と全く同じであるといつてもよいほどである。しかし、免疫反応における概念の進歩や、

DIHSにおけるウイルス再活性化の関与などの新知見のおかげで、古い検査法をより上手に使いこなせるようになってきたとはいえそうである。次に待たれるのは、概念の進歩に見合うような革新的な検査法の出現であろう。

文 献

- 1) 塩原哲夫：薬疹と薬剤アレルギー。薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），pp.10-21，南光堂，2008.
- 2) Suttmuller RP et al：Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells. *J Clin Invest*, **116**：485-494, 2006.
- 3) Selin LK et al：Memory of mice and men：CD8⁺ T-cell cross-reactivity and heterologous immunity. *Immunol Rev*, **211**：164-181, 2006.
- 4) Shiohara T：Fixed drug eruption：Pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **9**：316-321, 2009.
- 5) Pichler WJ, Tilch J：The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, **59**：809-820, 2004.
- 6) 塩原哲夫：リンパ球刺激試験。薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），pp.53-58，南光堂，2008.
- 7) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y et al：Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity：Dependence on the timing and the type of drug eruption. *Allergy*, **62**：1439-1444, 2007.
- 8) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y et al：Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions：Timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*, **182**：8071-8079, 2009.

薬疹の診療への提言

塩原 哲夫

日本皮膚科学会雑誌 第119巻 第13号 第2870-2874頁（平成21年12月）別刷
Reprinted from the Japanese Journal of Dermatology
Vol. 119, No. 13, pp. 2870-2874, December 2009

EL28—6 重症薬疹ガイドライン

薬疹の診療への提言

塩原 哲夫

はじめに

薬剤性過敏症候群 (DIHS) の概念は、薬疹に対する考え方を大きく変貌させた。一つは、潜伏感染しているウイルスの再活性化に注意を払うようになったことであり、もう一つは、薬疹の軽快後に生じてくる病態に対しても目を向けるようになったことである。その結果、“薬疹とは薬剤 (のみ) に対する免疫応答なのだからその急性期さえ免疫抑制剤で抑えきればそれでよし” とする単純な考え方は捨てなければならないことを、我々は悟ったのである。その過程で、我々は皮膚のみを診ていけばよしとする従来の考えをも、捨てる必要に迫られてきている。

本講演では、DIHS の診療を通じて学んだ、これからの薬疹の診療—皮膚科診療に置き換えても良い—のあるべき姿を論じてみることにする。

1. DIHS におけるウイルスの再活性化

DIHS における human herpesvirus 6 (HHV-6) の再活性化が診断基準の一つとなったおかげで、潜伏感染しているヘルペスウイルスの再活性化に多くの人の目が向けられるようになった。その中で、HHV-6 の再活性化は確かに診断的価値はあるものの、それが致死的になったり疾患の予後に重大な影響を与えることは (現在の時点では) 少ないと考えられる。それに対してサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化は、生命予後に対して最も重大な影響を与える。そのため CMV の再活性化を予知することは、DIHS の診療における最重要課題の一つである。この点に関し、我々は DIHS 患者を CMV 再活性化が見られた群と、見られなかった群に分け比較検討を行った (表 1)。この中で再活性化は、経過中に CMV-DNA が全血中で検出されたものと定義しており、抗体価の上昇のみのものは含まれない。この CMV 再活性化群は非再活性化群と比べ、明らかに高齢であり、しかも男性例が殆どであった。一般に CMV の再活性化は免疫抑制状態で起こると考えら

れているため、ステロイド投与が原因と見なされがちである。しかし我々の結果は、ステロイドを投与しない症例においても再活性化は認められ、しかも CMV-DNA の検出された時期を検討してみると、ステロイドの減量に伴って生じる場合が少なくないことを示している。CMV 再活性化の時期は DIHS 発症 5~7 週後が殆どであり、とくに先行する HHV-6 の再活性化のレベル (つまり全血中の HHV-6 DNA レベル) の高いもの程 CMV の再活性化も見られやすいことが明らかになった。CMV 再活性化に伴ってみられる臨床症状で最も重篤なものは、消化管出血であり、これはしばしば致命的となる。この再活性化を示唆する検査データとしては白血球の減少と血小板数の低下が重要である¹⁾。この CMV 再活性化による消化管出血は従来、ステロイドの副作用とみなされて、速やかにステロイドが減量されることが多かったが、CMV に対する治療を速やかに行うことで救命しうることは広く認識される必要がある。このような CMV の再活性化は、DIHS ばかりでなく Stevens-Johnson 症候群 (SJS) でも見られることが最近分かってきた。

2. ステロイドの誤った使い方

ステロイド内服は中等症以上の薬疹の治療として広く用いられているが、使用方法を誤ることにより重症化を招く。例えば薬疹ではないが、herpes-associated erythema multiforme (HAEM) として知られる疾患は、DIHS 同様潜伏ヘルペスウイルスの関与する病態であり、薬疹の治療を考える上で参考になる。この HAEM に対してしばしば抗ウイルス剤とステロイド内服の併用が行われるが、これはしばしば重篤な結果をもたらす²⁾。我々は、当初年に数回程度の発症のみだったものが、抗ウイルス剤の短期間内服、さらにステロイド内服を加える度ごとに皮疹の範囲、程度が増していき、最終的に SJS の状態になってしまった症例 (図 1) を経験している。DIHS の死亡例を振り返ってみても、初期のステロイドの不規則投与が関連していると推測される例が少なくない。当初、少量のステロイド内服でスタートし、症状の悪化、軽快に応じて増量、減量を頻繁に繰り返すうちに次第に重篤化していくと

表 1 DIHS における CMV-DNA- 陽性群と陰性群の比較

	CMV DNA 陽性群	CMV DNA 陰性群	P 値
患者	6	12	
平均年齢 (歳)	62.8 ± 7.8	45.4 ± 4.2	0.0574 ^a
性 (男 : 女)	5 : 1	5 : 7	0.152 ^b
平均 HHV-6 ウイルス DNA 量 ^c	1.5 × 10 ⁴	7.5 × 10 ¹	0.0139 ^a

^a: unpaired t test

^b: Fisher's exact test

^c: 10⁶ 白血球当たり Virus DNA copies

(文献 1 を引用, 改変)

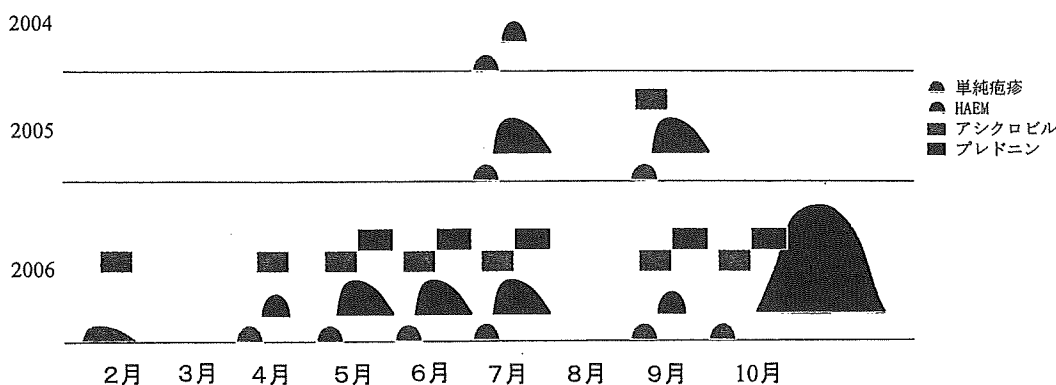


図 1 アシクロビルとステロイドの episodic treatment が増悪因子となった HAEM の一例.

単純疱疹後の EM に対し短期的なアシクロビルとステロイド投与〔内服〕を繰り返すうちに皮疹の範囲, 程度とも著明な増悪をきたした。(文献 2 を引用, 改変)

いう経過を辿っている例をしばしば見受ける。

患者の苦痛を速やかに取る点で, 内服ステロイドは確かに極めて有用である。しかし, 余りに患者の苦痛の軽減のみを目的として, 安易に投与し, そして余りに早く減量することは新たな病態を作り出すことになる。この点については次項でも触れることにする。

3. 免疫抑制状態の解除は何をもたらすか?

CMV や帯状疱疹はしばしば免疫抑制状態で発症するため, これらの疾患の原因は免疫抑制状態そのものと考えられがちである。しかし, 発症の経過を細かく見てみると, 免疫抑制状態ではなくそれから回復してくる過程で生じていることが分かる。日和見感染という言葉で一括されてきた病態の多くは, 免疫応答が回復してくる過程で生じることが最近明らかになってきた。これは免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome : IRS) という概念によりまとめられる病態に他ならない³⁾。IRS には他に結核やクリプトマックス

症などの感染症に加えて, サルコイドーシスも含まれる。この病態は, 当初は HAART 療法を受けた AIDS 患者に生じてくる日和見感染のみを指していたが, 概念の拡大につれて免疫抑制剤の中止や減量に伴って生じてくる日和見感染も含むようになってきた。この病態は, 免疫抑制状態で増加してきた病原体に対する免疫応答が, 免疫抑制剤の中止や減少に伴い回復してくるために生ずる (図 2) と考えられている。臨床の場にいると, ステロイド中止や減量中に日和見感染を生ずると, 感染症に対する治療を最優先しステロイドの減量, 中止を急ぎがちとなる。しかし, IRS が生じていると考えれば, ステロイドは減量するのではなく, むしろそのままの量で維持することが重要である。先に述べた DIHS の際に認める CMV 感染症は, むしろ CD4⁺T 細胞の増加と軌を一にして生じており, IRS の一症状に他ならないということになる。つまり, この場合にはステロイドの減量はより慎重に行わねばな

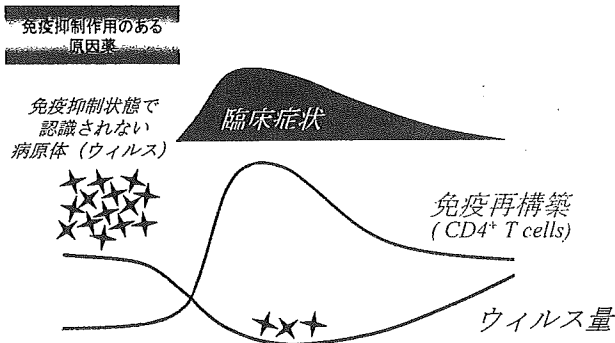


図2 DIHSの臨床経過はIRSに一致する。

らないことになる。

DIHSの臨床経過を良く観察していると、原因薬剤を中止して3~5日後に著明な臨床症状の増悪を認めることがあることに気づく⁴⁾。この原因薬中止後の症状の増悪は、DIHS自体がIRSに他ならないことを示唆している。免疫応答の回復に伴い逆に感染症の症状が増悪することが、IRSの一つのcriteriaになっており、DIHSはその点で見事に一致する。それでは、DIHSでは発症前に免疫抑制状態があったのかと考えると、DIHSの原因薬の多くがB細胞の分化に対して抑制作用を有しているという事実に思い当たる⁵⁾。それを反映するように、DIHSでは免疫グロブリンやB細胞の低下を発症時にみることが多い⁵⁾。つまり、DIHSの発症前には、原因薬の投与によりB細胞レベルの免疫抑制状態になっており、それに対してそれを支える側のNK細胞やT細胞の方にかなり負荷がかかり、疲弊した状態になっていると考えられる。このため、潜伏しているウイルスは増加していても、症状は発現しない。しかしそれが、原因薬の中止により一挙に免疫抑制が取れ、B細胞が回復する過程でそれまで抑制されていた活性化T細胞のリバウンドも起こる。それは著明な臨床症状の増悪を招くことになる。このような免疫の活性化は、ウイルスに対する免疫応答をも高めるため、この時点でウイルスDNAは一時的に検出されなくなるのではないかと考えている。

このような病態を考えれば、DIHS急性期にはやたらに薬剤を使用しない方が良く、ということは明らかであろう。つまり、感染を疑わせる症状が出ていても、あえてステロイドを使わずに我慢するか（それは一方でirreversibleな臓器障害をもたらす危険も孕んでいる）、我慢できなければステロイドをしっかり投与し、減量はゆっくり行うという治療が基本になる。ステロイドを使いたくないために、発熱に対してNSAIDs

表2 SJS/TENとDIHSにおけるTreg

		SJS/TEN	DIHS
◆急性期	頻度	→	↑
	遊走能	↘	↑
	抑制機能	↓↓	→
◆回復期	頻度	→	→
	遊走能	→	→
	抑制機能	→	↓↓

を頻用することは、免疫反応のバランスを崩すばかりでなく新たな薬剤感作を生み出すことになり極めて危険である。

4. DIHSの発症時と軽快後にみられるもの

DIHSの発症時は、このように急速な免疫回復状態にあると言える。それに対してステロイドを使用することは、急速な免疫回復状態を緩め、免疫応答の回復を遅くすることに他ならない。投与したステロイドをゆっくり減量していく過程は、このような回復の歩みをより緩やかにすることであり、いわばエンジンの壊れた飛行機を軟着陸させるのにも似ていると言えよう。これを急ぎ過ぎれば、免疫応答のリバウンドは感染症状の増悪を招くことになる。この免疫応答の急速な回復時には、一体何が起きているのだろうか？

この点に関し、骨髄移植後の病態との類似性が大いに参考になる。実際、DIHSと同様、骨髄移植後の患者においてもヘルペスウイルスの連続的な再活性化がみられて⁶⁾いる。そう考えれば、DIHSやGVHDの病態はIRSの概念の中で理解した方が良くということになる。IRSと考えた場合、免疫抑制状態からの回復過程で起こり得る現象についても考慮する必要がある。回復過程が生体を傷つけることなく進行していくためには、回復過程で間違っても危険な細胞が増大してくることを防がねばならないはずである。そのためには、そのような細胞の増大を防ぐ細胞、すなわちregulatory T細胞(Treg)が増大することが必要となるはずである。

そのような考えのもと、DIHS患者におけるTregの頻度、機能を解析したところ、結果はまさにその予想通りとなったのである。つまり、TregがDIHSの急性期に増大しており、機能も健常人と差がなかったのである(表2)⁷⁾。それに対してtoxic epidermal necrolysis (TEN)やSJSの急性期ではTregの頻度は低下していなかったものの、その機能は著明に低下している

ことが分かった⁷⁾。以上の結果をまとめると次のようになる。DIHSの発症前には既に著明な免疫抑制状態にあり、それは潜伏感染しているウイルスを増加させることになる。それでも免疫抑制状態のため臨床症状は起らないが、原因薬中止後はその抑制状態からの回復のため、増加しているウイルスに対する免疫応答が回復し感染症の臨床症状を示すようになる。しかしその一方で、ウイルスは検出されないことになる。次のステップでは、このような免疫系の爆発を防ぐべく機能するTregが増大する。Tregの増大が、また潜伏ウイルスの増加をもたらすことになる。このような混乱した免疫応答がたびたび繰り返される結果として、臨床経過は増悪・寛解を繰り返しウイルス再活性化の連鎖も繰り返されることになる。それではそのような反応の行き着く先は一体何が起こるのであろうか？

5. DIHS 軽快後の自己免疫

DIHS患者のTregの機能を経時的に調べてみると、臨床症状は軽快しているのにTregの機能が低下している場合が少なくないことに気づく(表2)⁷⁾。この時点では必ずしも自己免疫疾患は発症していないことから、このようなTregの機能低下は自己免疫疾患発症に先行して起こっている事が分かる⁸⁾。

実際、我々はDIHS後に様々な自己免疫疾患が生ずることを度々報告^{8)~10)}しており、DIHSは自己免疫疾患

発症のtriggerになりうる疾患としての重要性が増してきたと言えよう。しかし、このようなDIHSの既往に関しては、内科医の診察では殆ど無視されることが多い。つまり、皮膚科医がDIHS発症から自己免疫疾患発症までの経過を追って報告していかないとこの重要な関連は気づかれぬままになる危険性が高いのである。

おわりに

薬疹、ことにDIHSを含む重症薬疹はその経過中ばかりでなく軽快後にも、様々な障害を生じ得る病態である。ステロイドの誤った使用は、一時的に患者を救ったように見えて、結局は患者をさらに重篤な病態に追い込んでしまうことになる。我々はDIHSの病態を学んでいく過程で、実に多くのことを学んだ。その過程で学んだ最大のことは、DIHSで起こっていることは必ずしもDIHSに特有な現象ではなく、他の多くの疾患でも生じているということであった。皮膚疾患は皮膚科医だけが診るべきとの訴えは、皮膚科医の間で根強い。一方、皮膚科医も他科の領域まで進出すべしとの意見は少ない様に思う。DIHSの病態は、一皮膚疾患の枠をはるかに超えている。我々皮膚科医は、DIHSを通して他の臨床科に対して多くのメッセージを送ることが出来るはずである。それこそが皮膚科の優位性を示すことに他ならないと思うのだが。

文 献

- 1) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T: Cytomegalovirus disease during the course of severe drug eruptions: report of two cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome, *Arch Dermatol*, **145**: 1030-1036, 2009.
- 2) Inoue K, Kano Y, Kagawa H, Hirahara K, Shiohara T: Flares of HAEM following valacyclovir and systemic corticosteroid treatment, *Eur J Dermatol*, **19**: 386-387, 2009.
- 3) Aota N, Shiohara T: Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes, *Autoimmun Rev*, **8**: 488-494, 2009.
- 4) Shiohara T, Takahashi R, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation, In: Pichler W (ed): *Drug Hypersensitivity*, Karger Press, Switzerland, 2007, 251-266.
- 5) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia, *Arch Dermatol*, **140**: 183-188, 2004.
- 6) Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T: Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease, *Br J Dermatol*, **155** (2): 301-306, 2006.
- 7) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: Timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome, *J Immunol*, **182**: 8071-8079, 2009.
- 8) Shiohara T, Kano Y: A complex interaction between drug allergy and viral infection, *Clin Rev Allergy Immunol*, **33**: 124-133, 2007.
- 9) Kano Y, Sakuma K, Shiohara T: Sclerodermoid-graft-versus host disease-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome, *Br J Dermatol*, **156**: 1061-1063, 2007.
- 10) Aota N, Fukuhara M, Hirahara K, Kano Y, Shio-

hara T: Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome:

a possible role of Epstein-Barr virus reactivation, *Dermatol*, **218** (3): 275-277, 2009.

Current Concepts on the Diagnosis and Pathogenesis of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome

JMAJ 52(5): 347–352, 2009

Tetsuo SHIOHARA,*¹ Yoko KANO,*² Ryo TAKAHASHI*³

Abstract

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is a life-threatening, multi-organ system reaction. The clinical picture of this syndrome is highly variable and not so distinctive that the diagnosis can be made on clinical grounds: this syndrome is often missed in the differential diagnosis of patients presenting with fever, rash, and lymphadenopathy, probably due to a lack of awareness. This syndrome has several unique features: they include the delayed onset, paradoxical deterioration of clinical symptoms after withdrawal of the causative drug, and unexplained cross-reactivity to unrelated multiple drugs. These features cannot be solely explained by drug etiology. We have demonstrated that human herpesvirus 6 (HHV-6) can be specifically reactivated 2–3 weeks after the onset and the test for detecting HHV-6 reactivation has become the gold standard test for identifying patients with DIHS. This review briefly discusses many of the important changes that explain the diversity of the clinical symptoms of DIHS.

Key words Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), Human herpesvirus 6 (HHV-6), Regulatory T cells, Viral infection, Anticonvulsants, Autoimmune sequelae

Introduction

Despite intense efforts, severe drug eruptions remain a serious clinical problem with significant morbidity and mortality and are considered one of the most important global health problems. There are estimated thousands deaths due to severe drug eruptions each year worldwide. Although underlying viral infections have been suggested to increase infected patients' susceptibility to severe drug eruptions, the relationship between viral infections and the development of severe drug eruptions has not been extensively explored until recently. There is an accumulating body of clinical evidence, however, that suggests that some herpesviruses may contribute to the pathogenesis of specific subgroup of severe drug eruptions. This narrative review focuses on the

key clinical aspects of this subgroup of severe drug eruptions, which had been described under different names. Particular focus is given to viral reactivations in view of their recent inclusion in the diagnostic criteria of this subgroup.

Diagnosis

This disorder was initially described by Chaiken et al.¹ in 1950: they reported a patient who had developed rash associated with lymphadenopathy and multiorgan failure long after stating an aromatic anticonvulsant drug. Since then there have been many case reports describing similar reactions to other anticonvulsant drugs, such as phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine. In 1988, Shear and Spielberg² coined the term 'anti-convulsant hypersensitivity syndrome' to refer to

*1 Professor, Department of Dermatology and Division of Flow Cytometry, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan (tpshio@ks.kyorin-u.ac.jp).

*2 Associate Professor, Department of Dermatology Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan.

*3 Assistant Professor, Division of Flow Cytometry, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan.

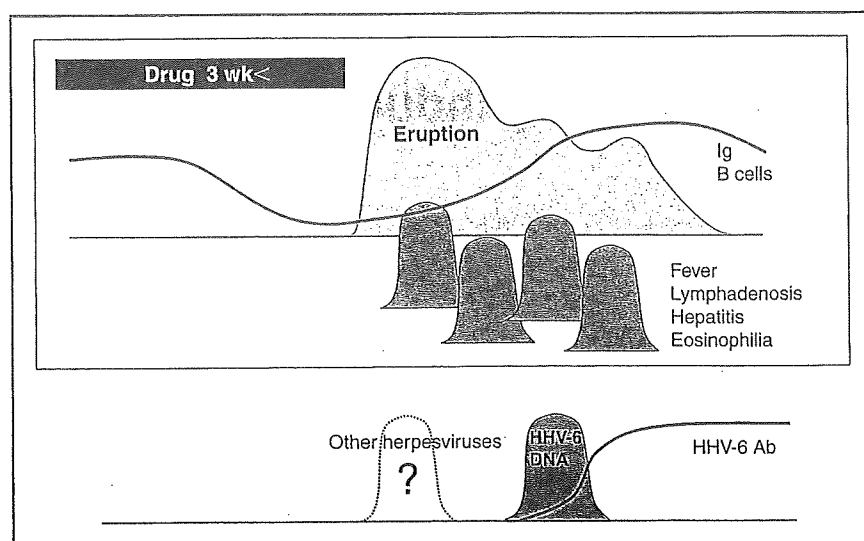


Fig. 1 The clinical course of DIHS⁶

This syndrome usually begins with a fever shortly followed by a maculopapular rash >3 weeks after starting therapy with a limited number of drugs. Patients usually develop two or three features of symptoms followed by a step-wise development of other symptoms. These symptoms continue to deteriorate or several flare-ups can be seen even for weeks after stopping the offending drug. Despite such a wide variety of clinical symptoms, HHV-6 reactivation can be detected at the certain timing, 3 weeks after withdrawal of the causative drug.

these diverse entities. Roujeau et al.³ introduced the term 'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)' for this disorder to encompass these diverse clinical presentations. Although this syndrome was recognized as a distinct disorder in the early 1960s, much of the confusion has resulted from the inconsistent and variable terminology and the lack of a specific and sensitive diagnostic test. In this regard, my group⁴ and Hashimoto's group⁵ independently demonstrated that human herpesvirus 6 (HHV-6) can be reactivated at a particular time point, namely 2–3 weeks after the onset of rash in the vast majority of patients with this syndrome, despite the diverse clinical presentations at onset: the detection of HHV-6 reactivation was evidenced by the rise in HHV-6 IgG titers or HHV-6 DNA levels. Because this reactivation was commonly observed 2–3 weeks after the onset regardless of treatment in the Japanese patients with this syndrome so far reported (Fig. 1), the detection of HHV-6 reactivation has become a requisite laboratory feature for the diagnosis to be made.⁶ Work undertaken by a number of independent groups over the years, ours included, in defining the clinical features of this syndrome has supported a strong association between HHV-6

Table 1 Diagnostic criteria for DIHS established by a Japanese consensus group⁶

1. Maculopapular rash developed >3 weeks after starting with a limited number of drugs
2. Prolonged clinical symptoms after discontinuation of the causative drug
3. Fever (>38°C)
4. Liver abnormalities (ALT>100U/L)*
5. Leukocyte abnormalities (at least one present)
 - a. Leukocytosis (>11×10⁹/L)
 - b. Atypical lymphocytosis (>5%)
 - c. Eosinophilia (>1.5×10⁹/L)
6. Lymphadenopathy
7. HHV-6 reactivation

The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DIHS) or of five of the seven (atypical DIHS).

* This can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

reactivation and this syndrome.

In 2006, we, a Japanese consensus group named the Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR), established a set of criteria for diagnosis of this syndrome (Table 1) and proposed that the

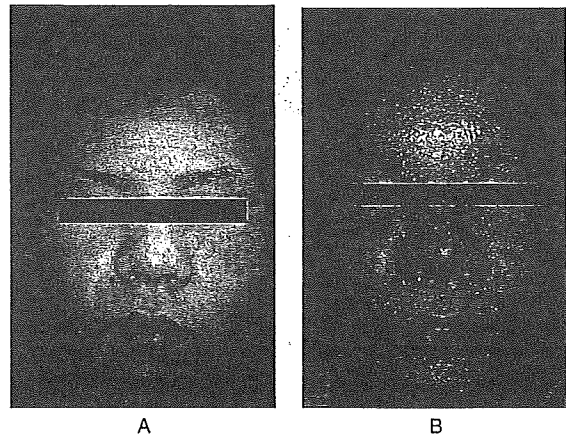
Table 2 Drugs frequently causing DIHS/DRESS

• Carbamazepine	• Dapsone
• Phenytoin	• Salazosulfapyridine
• Phenobarbital	• Allopurinol
• Mexiletine	• Minocycline

term 'drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) be used instead of DRESS to avoid confusion⁷: this is because eosinophilia is seen at most in 60–70% of patients who satisfy the criteria. There have been no significant differences in the clinical findings of patients with DIHS reported based on the criteria and those reported under the name of DRESS, although the latter includes patients with a tendency toward milder disease. Thus, DIHS is currently diagnosed by use of the seven criteria in Japan: diagnosis of typical DIHS requires all severe criteria. Our case series diagnosed by clinical and laboratory findings alone have shown that HHV-6 reactivation can be detected in the vast majority (>95%) of patients who satisfy the other six criteria. The concept of atypical DIHS can be used for patients with typical clinical presentations, in whom HHV-6 reactivation cannot be detected due to inappropriate timing of sampling or the lack of a specific test for detecting HHV-6 reactivation. In many cases, the clinical criteria for DIHS are not necessarily all present on any given day, particularly at onset.

Clinical Findings

This syndrome typically occurs with fever or cutaneous lesions 3 weeks to 3 months after starting therapy with a limited number of drugs, mainly anticonvulsant drugs (Table 2). The delayed onset in relation to the introduction of the causative drug is one of the unique features of DIHS that can be distinguished from other types of drug eruptions, which usually start 1–2 weeks after starting therapy. The maculopapular or erythematous eruptions are initially observed on the face (Fig. 2), upper trunk (Fig. 3) and upper extremities: one of the characteristic features of the eruption at the early stage is periorbital, facial, or neck erythema and edema studded with pinhead-sized pustules. Although some erythematous macules may coalesce to form blisters, most of

**Fig. 2**

- A: The patient's face on initial presentation shows slight erythema.⁶
 B: The patient's face on admission 3 days after his initial presentation showed edema, erythema studded with small pustules, and lymphadenopathy despite discontinuation of the causative drug.⁶

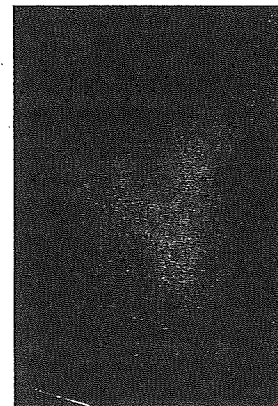


Fig. 3 The patient's chest and abdomen showed confluent purpuric erythematous rash on admission, 3 days after discontinuation of the causative drug⁶

the erythematous macules do not evolve into blisters and no mucous membrane involvement is usually seen. The paradoxical worsening of clinical symptoms often occurs 3–4 days after withdrawal of the causative drug (Fig. 2B) and is also characteristic of DIHS. Interestingly, patients with DIHS often show unexplained cross-reactivity to multiple drugs with different structures, including to those used after the onset of symptoms. Liver abnormalities occur in up to 70% of patients while various forms of renal

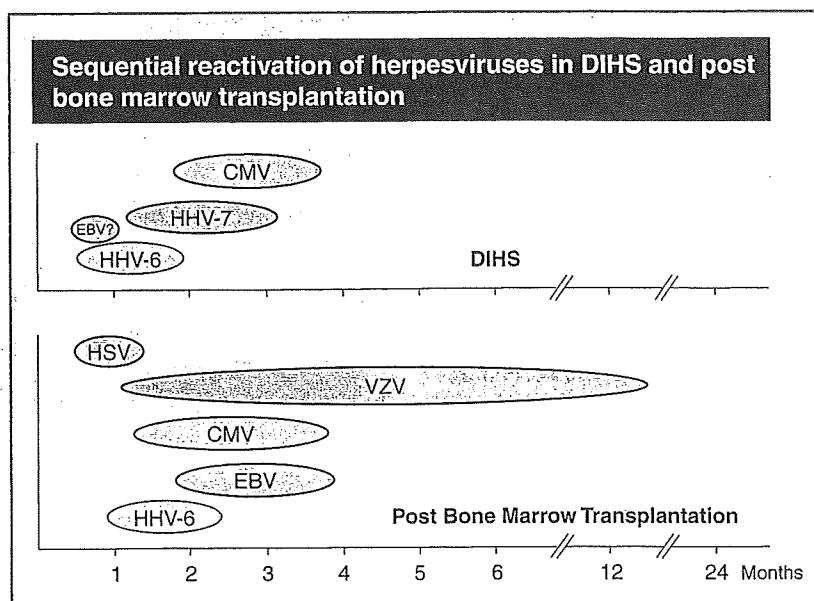


Fig. 4 The sequence of herpesvirus reactivation events observed in DIHS and GVHD⁷

involvement have also been reported.^{6,7} The mortality from DIHS can be approximately 10% in our case series and has been correlated with the degree of renal involvement rather than hepatic involvement. In many severe cases, these symptoms continue to deteriorate or several flare-ups can be seen even for weeks after withdrawal of the causative drug; resolution of symptoms in one organ is often followed by a step-wise development of other organ system failure.

Laboratory Findings

A dramatic decrease in serum IgG, IgA, and IgM levels is typically observed at onset and the lowest levels are usually detected a week after withdrawal of the causative drug.⁸ Immediately 1 to 2 weeks after the nadir in the decrease, the overshoot in Ig levels is transiently observed and they finally return to normal upon full recovery (Fig. 1).

Because in the earlier studies HHV-6 was the only virus that was found to be reactivated in patients with DIHS,^{4,5} reactivation of HHV-6 was implicated in the pathogenesis of DIHS. Recent studies have demonstrated, however, that other herpesviruses, such as Epstein Barr virus (EBV), HHV-7, or cytomegalovirus (CMV) are also reactivated during the course of the disease⁹: our

real-time PCR analyses of viral loads in blood samples obtained at various time points from patients with DIHS showed that the cascade of reactivation events initiated by HHV-6 or EBV extends, with some delay, to HHV-7 as well, and eventually to CMV (Fig. 4). Interestingly, this cascade of sequential herpesvirus reactivation observed in DIHS is similar to that observed in graft versus host disease (GVHD).⁹ Our clinical studies demonstrated that reactivations of these herpesviruses can be detected coincident with the onset of various clinical symptoms in some patients while they are not associated with the evidence of overt clinical symptoms in other patients. Thus, frequent deterioration or several flare ups occurring despite discontinuation of the causative drug could be explained in part by sequential reactivations of these herpesviruses.

Sequelae of DIHS: Involvement of regulator T cells

Although various clinical symptoms develop at various time points after withdrawal of the causative drug, the resolution of these clinical symptoms eventually occurs after undefined periods of time (months). Several months to years after the acute illness was resolved, however, several autoimmune diseases have been reported to occur

as sequelae of DIHS¹⁰⁻¹³; they include type 1 diabetes mellitus, autoimmune hypothyroidism, and systemic lupus erythematosus (SLE). Because they may often occur after an interval of many years, it is difficult to find a link between DIHS and the subsequent autoimmune diseases unless special attention is given to the occurrence.

Activated T cells seem to play an important role in DIHS, as suggested in other severe drug eruptions. Previously, it was believed that DIHS merely represented an exaggerated, hyperinflammatory response with inflammation-induced viral reactivations and subsequent organ injury. More recent data indicate that there is substantial heterogeneity in patients' inflammatory responses with the early stage representing immuno-suppressed as evidenced by a decrease in serum Ig levels, whereas the late stage after clinical resolution represents immuno-stimulated: patients with DIHS often develop autoimmune diseases after resolution, as described later. Indeed, DIHS is unique in that the severe epidermal damage seen in other severe drug eruptions, such as toxic epidermal necrolysis (TEN), is absent, sequential reactivations of herpesviruses occur, and autoimmunity often ensues. The most promising new insight into the pathogenesis comes from our own work investigating the role of regulatory T (Treg) cells in patients with DIHS. We have recently investigated whether changes in Treg cell frequency and function contribute to variability in the clinical manifestations of DIHS and explain various unique features of DIHS.¹⁴ To this end, we examined the frequency, phenotype and function of Treg cells both during the acute stage and again long after the clinical resolution of DIHS. In this study, patients with TEN, another end of the spectrum of severe drug eruptions, were also analyzed in comparison with DIHS. Dramatic expansions of functional Treg cells were found in the acute stage of DIHS¹⁴; In contrast, in TEN their capacity to migrate into the skin and to suppress the activation of effector T cells was profoundly impaired although they can be present in normal frequencies in the blood. This expanded Treg cells would limit the severity of a T cell-mediated immunoinflammatory response to the drug. These findings provide an explanation for why severe epidermal damage cannot be detected in the skin lesions of DIHS, unlike TEN lesions, why the onset of DIHS is delayed in relation to the introduction

of the causative drug, and why proliferation of drug-specific T cells as evidenced by lymphocyte transformation tests (LTT) can only be detected at the resolution stage of DIHS, but not at the acute stage.¹⁵ Because Treg cells have been shown to have the ability to induce B cell death,¹⁶ a decrease in serum Ig levels specifically observed at the onset of DIHS may be related to expansions of functional Treg cells. Surprisingly, Treg cells contracted upon the resolution of DIHS became functionally deficient.¹⁴ A gradual loss of Treg function after the resolution of DIHS may increase the risk of subsequently developing autoimmune diseases.¹³ In contrast, Treg function was profoundly impaired in the acute stage of TEN but their functional defects were restored upon resolution.

Conclusion

Although great strides have been made in our understanding of the pathogenesis of DIHS,^{6,7,13,17,18} several important questions remain unanswered. They include the following: 1) What is the precise role of viral reactivations in the organ injury? 2) Is there an efficient treatment that can be used to reduce the risk of subsequently developing autoimmune diseases? 3) Why are Treg cells specifically expanded at the acute stage of DIHS? 4) How do Treg cells lose their functional activity upon the clinical resolution of DIHS? Thus, the relevant future research agenda is multifaceted. First of all, it should be emphasized that the prevalence of DIHS in Japan have decreased remarkably with the spread of knowledge on DIHS associated with the increase in the availability of a specific diagnostic test to detect HHV-6 reactivation: until the specific diagnostic test was devised, many patients with clinical symptoms consistent with DIHS had been misdiagnosed and suffered preventable morbidity and mortality. For physicians in other countries, priorities should focus on the increase in the availability of the diagnostic test, so that all patients who need treatment can be identified. Secondly, the development of novel assays that can simultaneously detect reactivations of various herpesviruses and their subsequent validation will be of great utility. Thirdly, considerations for the development of therapies that can reduce the risk of subsequently developing autoimmune diseases in patients with DIHS would seem a reasonable path to pursue.

Acknowledgements

This work was supported in part by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and

Technology (to T.S.) and the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (to T.S.) and the Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR).

References

1. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med*. 1950;242:897-898.
2. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82:1826-1832.
3. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudo-lymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15:250-257.
4. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*. 1998;134:1108-1112.
5. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol*. 1998;134:1113-1117.
6. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006;55:1-8.
7. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In: Pichler WJ ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007:251-266.
8. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*. 2004;40:226-230.
9. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can be reactivated in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006;155:301-306.
10. Sekine N, Motokura T, Oki T, et al. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA*. 2001;285:1153-1154.
11. Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol*. 2006;52:S14-17.
12. Kano Y, Sakuma K, Shiohara T. Scleroderoid graft-versus-host disease-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;156:1061-1063.
13. Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after the resolution of drug rashes. *Autoimmune Rev*. 2009;8:488-494.
14. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki K, Kimishima M, Mizukara Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: Timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*. 2009;182:8071-8079.
15. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62:1439-1444.
16. Zhao DM, Thoruton AM, DiPaolo RJ, Shevach EM. Activated CD4⁺CD25⁺ T cells selectively kill B lymphocytes. *Blood*. 2006;107:3925-3932.
17. Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:255-260.
18. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;157:934-940.